

THESIS

MUNICH

1985

Vf

**Untersuchungen über den Einfluß von  
Methylthiouracil, Nortestosteronönanthat,  
Östradiolundezylat und Testosteronönanthat auf die  
Spermatogenese beim Bullen**

**Günter Höflinger**



Aus der Abteilung für Andrologie und Künstliche Besamung  
an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik  
der Universität München

Leiter: Professor Dr. W. Leidl

-----

Untersuchungen über den Einfluß von Methylthiouracil,  
Nortestosteronönanthrat, Östradiolundezylat und Testo-  
steronönanthrat auf die Spermatogenese beim Bullen

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

von  
Günter Höflinger  
aus Nürnberg

1965

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Universität München

Dekan: Professor Dr. L. Kotter  
Referent: Professor Dr. W. Leidl

Tag der Promotion: 28. Juli 1964

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                                                              | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Vorbemerkung                                                                                                                                                              | 1     |
| II. Literaturbesprechung                                                                                                                                                     | 2     |
| 1. Steuerung der Hodenfunktion                                                                                                                                               | 2     |
| 2. Möglichkeiten der Spermatogenesehemmung                                                                                                                                   | 2     |
| 3. Klassifizierung der histologischen Keimepithel-<br>schädigungen                                                                                                           | 5     |
| 4. Beeinflussung der Spermatogenese durch Wirk-<br>stoffe (Methylthiouracil und Steroidhormone,<br>soweit deren anaboler Effekt in der Tiermast<br>ausgenutzt werden könnte) | 6     |
| a) Methylthiouracil (MTU)                                                                                                                                                    | 7     |
| b) Steroidhormone                                                                                                                                                            | 7     |
| III. Eigene Untersuchungen                                                                                                                                                   | 10    |
| 1. Versuchstiere, Versuchsanordnung und<br>Präparate                                                                                                                         | 10    |
| 2. Untersuchungsverfahren                                                                                                                                                    | 11    |
| a) Spermagewinnung und Untersuchung                                                                                                                                          | 11    |
| b) Histologische Schnitte                                                                                                                                                    | 12    |
| 3. Ergebnisse                                                                                                                                                                | 15    |
| a) Spermauntersuchung                                                                                                                                                        | 15    |
| b) Histologische Präparate                                                                                                                                                   | 20    |
| c) Statistische Auswertung                                                                                                                                                   | 21    |
| 4. Diskussion                                                                                                                                                                | 22    |
| IV. Zusammenfassung                                                                                                                                                          | 24    |
| V. Literatur                                                                                                                                                                 | 27    |
| VI. Tabellen                                                                                                                                                                 | 33    |
| Lebenslauf                                                                                                                                                                   | 40    |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## I. Vorbemerkung

Die ständige Zunahme der Weltbevölkerung verlangt einen dauernden Anstieg der Produktion von Nahrungsmitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft. Dabei spielt das Fleisch unserer Haustiere eine wichtige Rolle als Quelle zur Deckung des Eiweißbedarfes des menschlichen Organismus. Es ist deshalb Aufgabe des Tierzüchters und Landwirtes, mit möglichst kleinem Aufwand eine möglichst große Produktionsleistung an tierischem Eiweiß - also an Fleisch - zu erzielen. Zur Erreichung eines hohen Masteffektes werden heute die verschiedensten Schnellmastpräparate und Wirkstoffe eingesetzt.

Über den Einfluß derartiger Mastpräparate auf die Spermatogenese der Tiere ist bisher nichts bekannt. Praktische Bedeutung könnte diese Frage erlangen, wenn ein mit solchen Präparaten marktfertig gemachter Bulle wegen guter Leistung (Mast oder Milch) noch zur Zucht verwendet werden soll, oder wenn ein in Zuchtverwendung stehendes Vatertier versehentlich Methylthiouracil-Gaben erhält.

Die Brauchbarkeit eines Vatertieres zur Zucht hängt aber in höchstem Maße von der vollen Funktionsfähigkeit des Genitalapparates ab und somit vor allem von der des samenbildenden Epithels der Hodenkanälchen. Es bleibt nun zu klären, ob durch die zur Mast verwendeten Wirkstoffe etwa Störungen in der Samenbildung hervorgerufen werden können, die das betreffende Vatertier von der Zuchtverwendung ausschließen.

Im Rahmen der im Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere der Universität München durchgeführten Untersuchungen über den Einfluß solcher Wirkstoffe auf die Mastleistung der Tiere wurde mir in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Andrologie und Künstliche Besamung an der Gynäkologischen Tierklinik die Aufgabe gestellt, den Effekt dieser Wirkstoffe auf die Spermatogenese beim Bullen zu prüfen.

## II. Literaturbesprechung

Im Folgenden erscheint es geboten, einen kurzen Überblick über die Steuerung der Hodenfunktion, die Möglichkeiten der Spermatogenesehemmung, die Klassifizierung der Hodenschäden und die Einflüsse verschiedener Wirkstoffe auf die Spermatogenese zu geben.

### 1. Steuerung der Hodenfunktion

Die Funktion der Hoden besteht in der Bildung der männlichen Keimzellen und der männlichen Sexualhormone. Unter dem Einfluß von Testosteron kommt es zur Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale und zur Anregung der Samenbildung (63). Alle peripheren Hormondrüsen werden von der Hypophyse aus durch trope Hormone gesteuert. Die Steuerung der Hodenfunktion erfolgt durch die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL). Die Menge der männlichen Sexualhormone ist abhängig von der Stimulierung durch die gonadotropen Hormone. Nach HOHLWEG (21) besteht zwischen HVL und Testes eine Wechselbeziehung dergestalt, daß ein Sinken des Testosteronspiegels im Blut reflektorisch den HVL zur Mehrproduktion an gonadotropen Hormonen anregt und umgekehrt (27, 58). Nach LAING (31) ist diese reziproke Steuerung (Rückmeldekreis) zwischen gonadotropen und Gonadenhormon im männlichen Individuum allerdings weit weniger vollständig ausgebildet als im weiblichen.

Vom HVL gehen zwei spezifisch auf die Testes wirkende Stoffe aus:

1. Das Follikel stimulierende Hormon (FSH); es bewirkt im Hoden die Anregung der Spermatogenese.
2. Das Interstitial-Zellen stimulierende Hormon (ICSH); durch seine Einwirkung werden die Leydig-Zellen des Interstitiums zur Testosteronproduktion angeregt (32, 49).

### 2. Möglichkeiten der Spermatogenesehemmung

Der ganze Prozeß der Spermatozoenbildung läßt sich in zwei Abschnitte unterteilen, nämlich zunächst die Spermatocytogenese, worunter die Teilungsvorgänge zu verstehen sind, denen die männlichen Keimzellen auf ihrem Weg von den A-Spermatogonien zu den Spermatiden unterliegen, und dann die Spermio-genese, das heißt, die Umwandlung der Spermatiden in Spermatozoen

(48). Der gesamte Prozeß der Bildung männlicher Keimzellen mit den Abschnitten der Spermatocytogenese und der Spermiogenese wird als Spermatogenese bezeichnet. Die rhythmische Entwicklung der fertigen Keimzellen aus den Spermatogonien ergibt bestimmte Zellassoziationen, die in ihrer Gesamtheit den Keimepithelzyklus darstellen. Die Unterteilung des Zyklus in Phasen wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben, da nicht alle die gleichen Kriterien verwendet haben (41).

Grundsätzlich gibt es zwei Methoden zur Klassifikation der einzelnen Phasen des Keimepithelzyklus: Die eine ist von CLERMONT und LEBLOND (11) entwickelt worden und wurde auf den Schafbock, den Bullen und den Rüden bezogen. Die Unterscheidung der einzelnen Phasen basiert auf der Entwicklung des Akrosom-Systems, wobei 12 Stadien definiert werden. Die andere wird von ROOSEN-RUNGE und GIESEL (47) angegeben und ist von ORTAVANT (41) am Schafbock, Bullen und Eber verwendet worden. Sie basiert auf den Veränderungen der Zellkerne durch die meiotische Teilung, den Veränderungen in der Form der Spermatidenkerne und in der Abgabe der Spermatozoen in das Kanälchenlumen. Die letztgenannten Autoren teilen den Keimepithelzyklus in acht Phasen ein, auf die später noch zurückgekommen wird.

Der komplizierte Prozeß der Produktion männlicher Keimzellen bietet nun verschiedene Angriffspunkte für die Einwirkung schädigender, die Spermatogenese hemmender Faktoren; diese Möglichkeiten der Spermatogenesehemmung sollen im Folgenden kurz aufgezeigt werden.

MÖLLENDORF (36) hat gefunden, daß die Hoden gegenüber jeder Belastung des Gesamtkörpers sehr empfindlich reagieren. Sie werden von Schädigungen beeinflusst, die an anderen Organen noch keine nachweisbaren Spuren erzeugen. Die Samenbildung kann dann entweder im ganzen Hoden oder in einem Teil der Kanälchen zum Stillstand kommen. Als solche Schädigungen, die die Keimdrüsen auf dem Weg über den Gesamtkörper betreffen, kommen in Betracht:

1. Störungen in der Nahrungszufuhr, Hunger, Mast; Störungen im Stoffwechsel, Avitaminosen (besonders Vitamin-A-Mangel (46)).
2. Klimatische Einflüsse.
3. Psychische Einflüsse.

Unter den Noxen, die sich lokal schädigend auf die Spermatogenese auswirken, sind besonders Störungen in der Blutversorgung der Hoden (31) und Überwärmungen des Skrotums hervorzuheben (51). Im Hoden herrscht auf Grund

der gegenüber der Körpertemperatur geringeren Wärme Sauerstoffmangel, da die Sauerstoffabgabe aus dem Blut bei Abkühlung erschwert ist (60). Dieser Sauerstoffmangel stellt den Zellteilungsreiz dar, da durch Teilung der Zelle der Diffusionsweg verkürzt und so die Sauerstoffversorgung verbessert wird. Bei Überwärmung und somit erhöhtem Sauerstoffangebot durch das Blut wird der Zellteilungsreiz herabgesetzt und damit sistiert die Spermatogenese.

Die Hemmung der Spermatogenese durch Wirkstoffe ist auf zwei verschiedenen Wegen möglich (24, 59):

1. durch Stoffe, die auf die Keimdrüsen wirken und sie direkt schädigen,
2. durch Stoffe, welche die Wirkung der gonadotropen Hormone beeinflussen.

Als Beispiele für die Wirkstoffe der ersten Gruppe seien hier aufgeführt: Busulphan (Myleran), Tretamin und Isopropyl-Methansulphonat. FOX et al. (15) haben gefunden, daß nach parenteraler Verabreichung dieser Substanzen an Kaninchen nach 10 bis 11 Wochen Aspermie entstand. Nach JACKSON et al. (22) wird durch Myleran bei Ratten die Spermatogenese in der frühesten Phase des Prozesses blockiert. Einige wenige Spermienmutterzellen bleiben im Hoden über 30 Tage im Ruhestand, wodurch die Spermatogenese nach dieser Zeit mit progressiver Repopulation der Hodenkanälchen bis zur Wiederherstellung normaler Fertilität wieder einsetzt.

Ephedrin, Methylephedrin und Desoxyephedrin wirken ebenfalls selektiv spermatogenesehemmend. Bei Ratten nahm das Hodengewicht nach Verabreichung dieser Substanzen bis auf die Hälfte ab. Histologisch wurde eine Depopulation bis auf die Sertolizellen nachgewiesen. Spermatogonien waren nur noch in ganz geringer Zahl vorhanden (14).

HETT und MAAK (20) erzeugten bei Mäusen durch Inhalation und subkutane Injektion von Benzol Tubulusatrophien ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. In den Tubuli kommt es hierbei zu einer Degeneration des Keimepithels und zwar zunächst im Bereich der Spermatiden und deren Umwandlungsformen zu Spermien. Die Veränderungen können aber auch auf die Reifungsteilungszone übergreifen.

NELSON (39) hat gefunden, daß Nitrofurane bei Labortieren die Spermatogenese sehr wirkungsvoll im Stadium der primären Spermatocyten hemmen, ohne die Sekretion der männlichen Geschlechtshormone zu beeinflussen.

Zu den Stoffen, welche die übrigen zur Zeugung notwendigen physiologischen

und biochemischen Vorgänge beeinträchtigen, gehören vor allem die Gonadenhormone in hoher Dosierung, deren erhöhter Blutspiegel eine Bremswirkung auf die Gonadotropin-Produktion des HVL hat. Nach PARKES (42) ist deshalb die Verabreichung von Gonadenhormonen der einfachste Weg zur Spermatogenesehemmung.

Eine Inaktivierung der gonadotropen Hormone nach ihrer Ausschüttung durch die Hypophyse wurde im Tierversuch durch Verabreichung von Extrakten der nordamerikanischen Präriepflanze "Lithospermum ruderales" erreicht (39).

### 3. Klassifizierung der histologisch erfaßbaren Keimepithelschädigungen

Die Anwendung der im vorigen Abschnitt behandelten Möglichkeiten der Spermatogenesehemmung erzeugt im Keimepithel der Samenkanälchen histologisch erfaßbare Veränderungen, die einer bestimmten Klassifizierung unterworfen werden können.

Die Störungen der Spermatogenese treten in verschiedenen Formen auf. Desorganisation des Samenepithels, ungeordnetes Nebeneinander bzw. Durcheinander verschiedener Reifungsstufen, Ablösung von Zellen, Auftreten unreifer Formen in den Kanälchenlumina, Sistieren des Reifungsprozesses auf verschiedenen Stufen, Verzögerung des Reifungsablaufes in einem normal oder schwach besetzten Samenepithel, endlich Zellschwund bis zur vollständigen Depopulation können beobachtet werden (55).

Nach der Entstehungsweise unterscheidet man zwei Arten von Schädigungen: den primären und den sekundären Hodenschaden (51). Dem primären Hodenschaden liegen Veränderungen des Hodengewebes zugrunde, die durch peripher (oder selektiv) angreifende Faktoren entstehen. Der sekundäre Hodenschaden hat seine Ursache meist in einer herabgesetzten Stimulierung der Testes durch die gonadotropen Hormone des HVL. (29)

LAGERLÖF (30), GASSNER (17) und KÖNIG (26) haben festgestellt, daß bei Bullen mit mangelhafter Befruchtungsfähigkeit besonders vier Gruppen von Hodenveränderungen verbunden mit Störungen der Spermatogenese in Erscheinung treten, und zwar testikuläre Hypoplasie, Degeneration des Keimepithels, Hodenfibrose und entzündliche Hodenveränderungen.

Im Rahmen dieser Arbeit sind die degenerativen Veränderungen des Keimepithels, die auch bei der Auswertung der histologischen Schnitte als Maßstab Verwendung finden, von besonderem Interesse. Die einzelnen Degenerationsstufen des Keimepithels werden von den verschiedenen Autoren nach

unterschiedlichen Systemen differenziert. So unterscheiden SCHINZ und SLOTOPOLSKY (48) fünf Stadien; bei anderen Autoren finden sich nur noch die Stufen des Spermatogenesestops, der Spermatogenesehemmung und der Desorganisation des Samenepithels (51, 55, 38, 35), deren histologische Bilder wie folgt beschrieben werden:

Der Spermatogenesestop ist gekennzeichnet durch den Stillstand der Spermatogenese auf einer bestimmten Entwicklungsstufe (Spermatogonien, Spermatozyten, Spermatiden). SEGAL und NELSON (53) (zitiert nach SCHUERMAN-DOEPFNER (51)) sehen die Ursachen für diese Stufe der Keimepitheldegeneration vor allem in einer Temperaturerhöhung mit Auswirkung auf die Keimdrüsen und einer mangelhaften gonadotropen Stimulierung durch den HVL (sekundärer Hodenschaden).

Bei der Spermatogenesehemmung sind die Tubuli normal weit. Das Samenepithel fällt durch einen dünnen Zellbesatz auf. Der Mangel an Keimepithelzellen bezieht sich auf alle Entwicklungsstufen einschließlich der Spermatogonien. Als Ursache ist wohl eine Beeinträchtigung der Spermatogonienteilung anzusehen.

Desorganisation des Keimepithels zeigt im histologischen Schnitt normal weite Tubuli. Im Samenepithel findet sich ein starkes Neben- und Durcheinander verschiedener Zellformen. Neben Zellarmut kann örtlich stark unterschiedliche Zellenzahl und wechselnde Breite des Epithelsaumes festgestellt werden. Die Zellen sind zum Teil reif oder unreif abgestoßen oder in Verbänden abgeschilfert und liegen in den Kanälchenlichtungen. Oft zeigen sie Plasma- und Kernveränderungen (Karyorhexis und Karyolysis). Über die Ursache der Desorganisation des Samenepithels ist wenig bekannt. Möglicherweise ist sie die erste Reaktion überhaupt auf jegliche Störung.

#### 1. Beeinflussung der Spermatogenese durch Wirkstoffe (Methylthiouracil und Steroidhormone), soweit deren anaboler Effekt in der Tiermast ausgenützt werden könnte

Da zwischen den endokrinen Organen Wechselbeziehungen bestehen, erscheint es durchaus möglich, daß bei Verabreichung bestimmter Wirkstoffe, die keinen direkten Einfluß auf die Gonaden haben, neben dem geplanten Effekt unbeabsichtigte Reaktionen an einem ebenfalls in den endokrinen Funktionskreis eingeschalteten Organ auftreten. An den Gonaden könnte durch die oben angeführten Substanzen eine Beeinflussung der Funktion hervorgerufen werden, was im Folgenden untersucht werden soll.

#### a) Methylthiouracil (MTU)

Das MTU stellt eines der in der Medizin bei Hyperthyreosen therapeutisch am häufigsten angewandten Thyreostatica dar. Seine Wirkung besteht in einer Blockierung der Thyroxin- bzw. Trijodothyroninsynthese (29). Da das Schilddrüsenhormon in größtem Umfang für die Intensität der gesamten Stoffwechselvorgänge verantwortlich ist, kommt es bei seiner Blockierung (Hypothyreose) zu einer Herabsetzung des Stoffwechsels, was mit einem Anstieg des Körpergewichts verbunden ist (anaboler Effekt des MTU) (5).

LLOYD (34) hat gefunden, daß dieser Effekt bei jungen Tieren besonders deutlich ist. Der Autor hält eine direkte Wirkung des Thyroxins auf die Hypophysen-Gonaden-Achse noch nicht geschlechtsreifer Tiere für möglich. Der Meinung LLOYDS schließen sich andere Autoren an, die beim Schafbock und Bullen nach Verabreichung von Thyroxingaben Verbesserung der Libido und der Samenqualität festgestellt haben (32, 43). Ähnlich den Vorgenannten halten auch GÖTZE (18), HEILMEYER (19) und WENNER (62) einen Einfluß des Thyroxins auf die Hypophyse und somit auf die Testes für möglich.

Beim männlichen Säugetier hat TRENDELENBURG (56) nach Thyreoidektomie eine Hemmung der Hodenentwicklung mit Herabsetzung der Samenbildung, Verkümmern der Geschlechtsmerkmale und Verminderung oder Fehlen des Geschlechtstriebes beobachtet. Nach der heute verbreiteten Ansicht besteht allerdings keine direkte Verbindung zwischen Schilddrüse, HVL und Gonaden, da man bisher nicht beweisen konnte, daß Thyroxin die Ausscheidung von FSH oder umgekehrt die Gonadenhormone die Ausscheidung von thyreotropen Hormon hemmen (32). Man nimmt vielmehr einen unspezifischen Einfluß über die Stoffwechselwirkung des Thyroxins an. Außerdem scheint Thyroxin die sekretorische Aktivität vieler endokriner Drüsen zu beeinflussen (32, 4).

Nach Ansicht von YOUNG (63) hat Thyroxin überhaupt keinen Einfluß auf die Spermatogenese. Nach Fütterung verschieden hoher Dosen von MTU an zwei junge und einen älteren Bullen beobachteten SWANSON und BOATMANN (54) im Ejakulat des älteren Bullen Veränderungen, und zwar vermehrt tote Spermien und pathologische Formen, außerdem war die Beweglichkeit der Spermatozoen herabgesetzt. Die Libido sämtlicher Tiere blieb unverändert. Sechs Wochen nach Absetzen der MTU-Fütterung trat eine völlige Normalisierung des Samenbildes ein.

#### b) Steroidhormone

Die Androgene besitzen eine sehr ausgeprägte Wirkung auf den Eiweißstoff-

wechsel. Sie fördern die Bildung bzw. Speicherung von Eiweiß im Organismus. Dieser anabole Effekt ist auch in der Tiermast von Bedeutung. Die Zubildung von Eiweiß kommt vor allem durch eine deutlich nachweisbare Zunahme der Muskelmasse der Skelettmuskulatur zum Ausdruck (2). Die Oestrogene (z. B. das synthetische Stilböstrol) zeigen - niedrige Dosierung vorausgesetzt - bei Rindern einen ähnlichen Effekt. So stellten WALLENTINE et al. (61) bei mit Stilböstrol gefütterten Ochsen ein schnelleres Wachstum und eine bessere Futterverwertung fest. Die Untersuchungen von OGLIVIE (40) weisen ebenfalls eine durch Stilböstrolverabreichung gesteigerte Wachstumsphase und vermehrte Eiweißzubildung bei Bullen nach.

BEESON und Mitarbeiter (7) haben gezeigt, daß sowohl durch alleinige Verabreichung von 10 mg Diäthylstilböstrol als auch durch Kombination von 5 mg Diäthylstilböstrol mit 50 mg Methyltestosteron bei einjährigen Ochsen eine Steigerung der Wachstumsrate um 12% zu erzielen ist.

Neben dem anabolen Effekt auf den Gesamtorganismus haben die Steroidhormone eine spezifische Wirkung auf die Gonaden (16). Die Beeinflussung der Gonaden erfolgt über die Hypophyse durch eine Bremsung der Gonadotropinausschüttung des HVL auf Grund eines erhöhten Blutspiegels der Steroidhormone (siehe Kapitel 1, Steuerung der Hodenfunktion). Da die Bremsung der Gonadotropinausschüttung von der Höhe des Steroidhormonspiegels abhängt, besteht eine Relation zwischen der Dosis der verabfolgten Steroidhormone und ihrer Wirkung auf die Gonaden, in unserem Falle also auf das Keimepithel der Hodenkanälchen.

Exogene Androgene hemmen nach JAGGARD und BRADBURY (23) in geringen Dosen indirekt die Spermatogenese durch Verminderung der hypophysären Gonadotropine. Hohe Dosen von Testosteron hemmen zwar die Hypophyse ebenfalls, erzeugen aber einen Androgenspiegel, der die Spermatogenese aufrecht erhält. Derartige Dosen erhalten auch in hypophysektomierten Tieren die Spermatogenese aufrecht (23).

Bei zwei Bullen wurden nach Verabreichung von Oestradiol-Benzolat in verschiedenen hoher Dosierung unterschiedliche Reaktionen des Samenbildes festgestellt. Bis zu Hohen von 15 mg pro Woche wurde ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der Motilität, des Anteils an lebenden Spermien, der Dichte, und der Spermamenge pro Ejakulat ermittelt. Der Prozentsatz der pathologischen Formen sank ab. Durch Dosen von 35 bis 70 mg pro Woche wurde die Samenqualität herabgesetzt. Bei einem der Bullen wurde durch eine Dosis von 70 mg Oestradiol-Benzolat pro Woche auch die Libido negativ beeinflusst, beim anderen nicht (13).

MOULE und MATTNER (37) haben durch Verabreichung von Stilböstrol-Dipropionat in einer Dosierung von 0,025 mg / Tier und Tag über eine Zeit von 6 Wochen negative Veränderungen im Samenbild bei Schafböcken gesehen. Die Motilität der Spermien wurde schwer betroffen, gleichfalls die absolute Spermienzahl pro Ejakulat. Der Prozentsatz der lebenden Spermien nahm ab.

Durch Oestrogenwirkung wurde von DE LA BALZE (6) beim Menschen eine Hodenschädigung in Form von progressiven Läsionen der Tubuluswand, des Inhalts der Kanälchen und des intertubulären Bindegewebes festgestellt.

Neben den bisher besprochenen Androgenen und Oestrogenen finden heute in der Tierzucht versuchsweise Nor-Steroide zur Zyklussynchronisation Verwendung (44). Diese Nor-Steroide sind Testosteronabkömmlinge, die am Kohlenstoffatom-19 um das Radikal reduziert sind. Auf die männlichen Keimdrüsen haben die Nor-Steroide eine analoge Wirkung wie auf das Ovar. So wird durch Enovid (17- $\alpha$ -Äthiny1-Estraenolon) und Norlutin (17- $\alpha$ -19-Nortestosteron) die Spermatogenese im Tierversuch sehr eindrucksvoll auf dem Stadium der Spermatogonien gehemmt. Die Spermienzahlen fallen bis zur Azoospermie nach 4-6 Wochen und beginnen 8-10 Wochen nach Absetzen der Behandlung wieder zu steigen. Libido und Potenz werden herabgesetzt. Die gleichen Effekte wurden beim Menschen durch eine Dosis von 30 mg täglich, die über 6-8 Wochen verabfolgt wurden, erzeugt (39).

### III. Eigene Untersuchungen

#### 1. Versuchstiere, Versuchsanordnung und Präparate

Zur Untersuchung des Einflusses von Methylthiouracil (MTU), Nortestosteronönanthrat sowie einer Fütterung von Harnstoff-Stroh-Methylthiouracil (H-S-MTU) auf die Spermatogenese standen als Tiermaterial 48 Bullen der Hohenfleckviehrasse zur Verfügung. Die Tiere waren zur Durchführung eines Fütterungsversuches des Institutes für Physiologie und Ernährung der Tiere in den Versuchsstallungen dieses Instituts unter normalen Bedingungen untergebracht (BRÜGGEMANN und Mitarbeiter, Publikation in Vorbereitung). Das Alter der Bullen betrug etwa 1 Jahr (10 - 12 Monate), das Durchschnittsgewicht lag bei 400 kg. Zur Versuchsdurchführung wurden die Bullen in 4 Gruppen eingeteilt; die Tiere der Gruppen 1, 2 und 3 wurden zur Schaffung einer möglichst gleichen Ausgangsbasis einer fünfwochigen Vormast unterzogen. Während dieser Vorperiode erhielten sie pro Tier und Tag 3 kg Kraftfutter (Trockenschnitzel, Trockentreber und Mischfutter zu gleichen Teilen) und Heu ad libitum; diese Grundfütterung wurde während der ganzen Versuchsdauer beibehalten. Während der Hauptmast erhielten die Tiere der Gruppe 1, 2 und 3 die doppelte Kraftfüttergabe. Im einzelnen wurden die Bullen nach folgendem Plan im Versuch eingesetzt:

- Gruppe 1: Die 12 Tiere dieser Gruppe dienten als Kontrolle und blieben ohne zusätzliche Verabreichung hormonaler Wirkstoffe.
- Gruppe 2: Den 16 Tieren dieser Gruppe wurden über einen Zeitraum von 27 Tagen täglich 5 g Methylthiouracil (als Komponente des Mastfutters "Vevoron" der Firma Leistungsfutter, Köln) zusätzlich zur Grundfütterung verabreicht. Zwölf der Tiere wurden geschlachtet, nachdem 24 Stunden vorher die MTU-Zufütterung abgesetzt worden war, um eventuelle Gewebrückstände des Präparates zu vermeiden. Die anderen vier Bullen wurden über einen Zeitraum von insgesamt 19 Wochen (Vorperiode, MTU-Zufütterung und Nachbeobachtungszeit) zur Spermagewinnung herangezogen, wobei von jedem Tier wöchentlich ein Ejakulat gewonnen wurde.
- Gruppe 3: Die 12 Tiere dieser Gruppe wurden 8 Wochen vor der Schlachtung mit Nortestosteronönanthrat in unterschiedlicher Dosierung behandelt. 6 Bullen erhielten eine Dosis von 100 mg, die restlichen 6 Bullen eine solche von 400 mg. Die Applikation erfolgte subkutan am Ohrgrund. Als Trägersubstanz für das NTÖ wurde Polyglykol verwendet.

Gruppe 4: Die 8 Tiere dieser Gruppe wurden einer neunwöchigen Vorbehandlung unterzogen, in der sie pro Tier und Tag Futtergaben von 3 kg Harnstoffmischfutter, 2 kg Melasse und Stroh ad libitum erhielten. Der Harnstoff wurde als "Urea"-Futterharnstoff der Union Rheinische Braunkohlen Kraftstoff AG zur Deckung des Eiweißbedarfes verabreicht. In der Hauptmastperiode erhielten 4 Tiere das gleiche Futter wie vorher und MTU-Gaben wie Gruppe 2. Die übrigen 4 Tiere erhielten außer den ebenfalls gleichen MTU-Gaben noch je 1,5 kg Mischfutter und 1,5 kg Trockentreber. Von den ohne zusätzliche Kraftfuttergaben gefütterten Tieren wurden 2 zur Spermagewinnung herangezogen. Die Samengewinnung wurde wie bei den Bullen der Gruppe 2 von Beginn der MTU-Fütterung an 13 Wochen lang durchgeführt, ebenso wurde bei der Schlachtung nach Versuchsende wie bei Gruppe 2 verfahren.

Die Zahl der zur Spermagewinnung herangezogenen Bullen mußte aus arbeits-technischen Gründen auf insgesamt 6 (4 aus Versuchsgruppe 2 und 2 aus Versuchsgruppe 4) beschränkt werden.

Außerdem standen für die Untersuchungen über die Wirkung von Androgenen und Oestrogenen auf das Keimepithel Hodenpräparate entsprechend behandelter Bullen aus einem früheren Versuch des Instituts für Physiologie und Ernährung der Tiere zur Verfügung. Es handelte sich dabei um 32 Jungbullen im Alter von 6 - 10 Monaten, die sämtlich der Höhenfleckviehrasse angehörten und in 4 Gruppen zu je 8 Tieren eingeteilt waren; die einzelnen Gruppen waren wie folgt mit Oestradiol bzw. Testosteron durch intramuskuläre Injektion behandelt worden (28):

Gruppe 5 : Kontrolle

Gruppe 6 : 1x100 mg Oestradiolundezylat

Gruppe 7 : 1x1000 mg Oestradiolundezylat

Gruppe 8 : 4x1000 mg Testosteronönanthat.

Die aus den Hoden dieser Bullen gewonnenen Präparate waren bereits fixiert und aufgeblickt.

## 2. Untersuchungsverfahren

### a) Spermagewinnung und -untersuchung

Die Ejakulate wurden mittels einer künstlichen Scheide gewonnen. Die ein-

zernen Samenproben wurden makroskopisch nach Menge, Farbe und Konsistenz beurteilt. Der  $p_{H}$ -Wert wurde mittels Indikatorpapier gemessen. Mikroskopisch wurden Massen-, Vorwärts- und Ortsbewegung der Spermien geschätzt. Die Dichte der Ejakulate wurde in einer Erythrocyten-Zählkammer bestimmt und wird im Folgenden stets in  $10^6/\text{mm}^3$  angegeben. Zur Feststellung des Prozentsatzes an lebenden Spermien im Ejakulat fand die Bromphenolblaufärbung Anwendung (9, 10). Der Anteil an pathologischen Formen wurde im Tuschepräparat ausgezählt, wobei folgende Fehlbildungen unterschieden wurden: Schwanzknickungen, Krümmlinge, lose Köpfe, echte (primäre) Mißbildungen und Protoplasmatröpfchen am Schwanz.

Die Prozentsätze der lebenden Spermien bzw. der pathologischen Formen wurden aus jeweils 300 ausgezählten Spermien errechnet.

#### b) Histologische Schnitte

Technik: Nach Schlachtung der Bullen wurden die Hoden noch lebenswarm gewonnen und durch Längsschnitt halbiert. Die beiden Hälften jedes Hodens wurden dann in etwa 1 cm dicke Scheiben zerlegt, um abzuklären, daß in beiden Hoden keine makroskopischen Veränderungen (Entzündungen, Haematome) vorhanden waren. Aus jedem Hoden wurde stets an der gleichen Stelle und in gleicher Weise je ein Präparat für die histologische Untersuchung entnommen. Die sofortige Fixierung der für die Herstellung der Schnitte bestimmten Hodenstückchen erfolgte in Bouin'scher Mischung, die Einbettung in Paraffin. Das Aufziehen der Schnitte und die Färbung mit Hamalaun-Eosin geschah in der gebräuchlichen Weise (45).

Die Auswertung wurde in folgender Weise durchgeführt (LEIDL (33) :

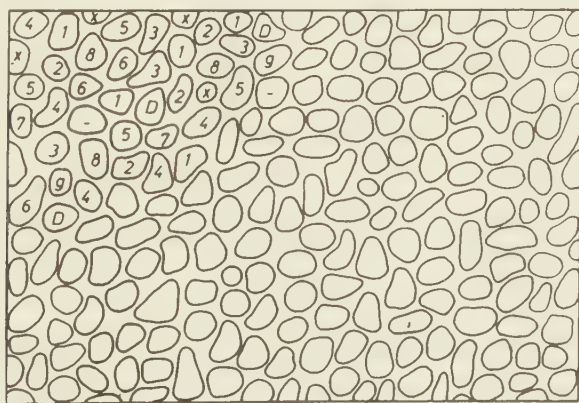
Von jedem Schnitt wurde mittels Fotomikroskops bei einer 4-fachen optischen Vergrößerung ( $1 \times 1$ ,  $25 \times 3$ , 2) eine Aufnahme (Filmformat  $24 \times 36$  mm) hergestellt. Die mit dieser Technik erfaßte Fläche betrug jeweils  $54 \text{ mm}^2$  und beinhaltete durchschnittlich 230 - 250 Kanälchen. Die Aufnahme wurde dann auf Labapos-Papier in der Größe von  $14,5 \times 21$  cm (DIN A 5) vergrößert, um in die Kanälchenumrisse der Abzüge die durch mikroskopische Untersuchung der entsprechenden Schnitte differenzierten Keimepithelzyklusphasen bzw. Degenerationsstufen der Tubulusquerschnitte eintragen zu können.

Im Samenkanälchen mit normaler Spermatogenese wurden die 8 Phasen des Keimepithelzyklus nach ORTAVANT (41) bzw. BERCHTOLD (8) differenziert. Aus technischen Gründen nicht auswertbare Tubuli wurden gesondert vermerkt. Als solche wurden Kanälchen bezeichnet, die nicht im ganzen Umfang getrof-

fen oder optisch nicht einwandfrei zu erkennen waren.

Diejenigen Hodenkanälchen, in denen keine normale Phase des Keim-epithelzyklus zu erkennen war, wurden in drei verschiedene Gruppen eingeordnet:

- a) Kanälchenbilder, die zwar noch einwandfrei als eine bestimmte Phase zu differenzieren waren, sich aber doch durch eine reduzierte Anzahl von Keimepithelzellen von normalen Phasen unterschieden, wurden als "gestörte Phasen" bezeichnet und zeigen die von SCHUERMANN-DOEPFNER (51) als Spermatogenesehemmung bezeichneten Bilder.
- b) Kanälchenquerschnitte, die nicht mehr als eine bestimmte Phase anzusprechen waren, einen ungeordneten Reifungsablauf und Aufbau des Samenepithels mit wechselnder Breite des Epithelsaumes und örtlich stark verschiedener Zellenzahl aufwiesen, wurden als "schwer geschädigt" bezeichnet und entsprechen der Desorganisation des Samenepithels, wie sie von anderen Autoren geschildert wird (51, 57).
- c) Kanälchenquerschnitte, in denen sich nur noch Sertolizellen und Spermatogonien fanden, wurden unter der Bezeichnung "Spermatogenese-Stop" eingestuft.



- 1-8 = Phasen des Keimepithelzyklus  
 9 = Spermatogenesehemmung (gestörte Phase)  
 D = Desorganisation des Samenepithels  
 - = Spermatogenese-stop  
 x = technisch nicht auswertbar

Schematische Zeichnung der Aufnahme eines Hodenschnittes. In die auf der Aufnahme abgebildeten Kanälchenumrisse wurden die am Schnitt differenzierten Keimepithelzyklusphasen und Degenerationsstufen sowie die technisch nicht auswertbaren Kanälchen eingetragen.

Abb. 1:

DIE WIRKUNG VON METHYLTHIOURAZIL AUF  
DIE SPERMATOGENESE BEIM BULLEN

Durchschnittswerte aus 4 Ejakulaten.

|                   | Woche | Volumen<br>ml | Dichte<br>10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> | Vorwärts-<br>bewegung% | Lebende<br>% |
|-------------------|-------|---------------|--------------------------------------------|------------------------|--------------|
| Vorperiode        | 1     | 2,9           | 1,00                                       | 61                     | 70,1         |
|                   | 2     | 2,4           | 1,07                                       | 61                     | 79,1         |
|                   | 3     | 2,6           | 1,14                                       | 68                     | 70,2         |
|                   | 4     | 2,3           | 1,41                                       | 72                     | 77,4         |
|                   | 5     | 2,2           | 1,42                                       | 73,5                   | 81,0         |
|                   | 6*    | 2,2           | 1,08                                       | 71                     | 85,2         |
| MTU-<br>Fütterung | 7     | 3,7           | 0,92                                       | 63                     | 72,7         |
|                   | 8     | 2,6           | 1,04                                       | 65                     | 72,9         |
|                   | 9     | 2,3           | 1,20                                       | 60                     | 70,8         |
|                   | 10    | 2,8           | 1,10                                       | 42                     | 67,7         |
| Nachuntersuchung  | 11    | 2,8           | 1,07                                       | 37,5                   | 73,4         |
|                   | 12    | 3,6           | 0,95                                       | 51                     | 45,7         |
|                   | 13    | 3,9           | 0,96                                       | 61                     | 73,6         |
|                   | 14*   | 2,1           | 1,20                                       | 66                     | 80,9         |
|                   | 15    | 2,5           | 0,87                                       | 56                     | 61,2         |
|                   | 16*   | 3,1           | 0,78                                       | 73                     | 69,0         |
|                   | 17    | 3,6           | 0,84                                       | 72                     | 75,5         |
|                   | 18    | 3,3           | 1,50                                       | 66                     | 75,0         |
|                   | 19    | 3,6           | 1,06                                       | 68                     | 75,0         |

\* = Durchschnittswerte aus 3 Ejakulaten.

Die Auswahl der histologisch nach der beschriebenen Methode auszuwertenden Schnitte aus dem vorhandenen Material wurde nach folgenden Gesichtspunkten getroffen:

Nach mikroskopischer Durchmusterung der Schnitte beider Hoden wurde, nachdem beim Vergleich beider Schnitte keine wesentlichen Unterschiede gefunden worden waren (was für alle Tiere zutraf), jeweils der rechte Hoden als repräsentativ für den Zustand beider angesehen.

Da sich auch beim Vergleich der Schnitte innerhalb der einzelnen Gruppen keine wesentlichen Unterschiede ergaben, wurde aus jeder Gruppe eine Stichprobe, die als repräsentativ für die entsprechende Gruppe angesehen wurde, zur quantitativen, histologischen Auswertung herangezogen:

|            |                                                       |          |
|------------|-------------------------------------------------------|----------|
| Gruppe 1   | Kontrolle:                                            | 4 Bullen |
| Gruppe 2 a | MTU-Fütterung:                                        | 4 Bullen |
| Gruppe 2 b | MTU-Fütterung<br>zur Spermagewinnung<br>herangezogen: | 2 Bullen |
| Gruppe 3 a | NTÖ 100 mg :                                          | 6 Bullen |
| Gruppe 3 b | NTÖ 400 mg :                                          | 6 Bullen |
| Gruppe 4 a | H-S-MTU :                                             | 4 Bullen |
| Gruppe 4 b | H-S-MTU<br>zur Spermagewinnung<br>herangezogen:       | 2 Bullen |

In den beiden NTÖ-Gruppen wurde die Zahl auf 6 Bullen erhöht, da in jeder Gruppe bei einem Tier ein relativ hoher Anteil von gestörten Tubuli gefunden worden war.

Die Beschränkung auf diese Stichproben war durch die Methodik bedingt.

Bei den mit Androgenen und Oestrogenen behandelten Bullen wurden pro Gruppe 8 Tiere untersucht mit Ausnahme der Gruppe 2, in der das Präparat eines Bullen aus technischen Gründen nicht bearbeitet werden konnte.

### 3. Ergebnisse

#### a) Spermauntersuchung

Die Werte der Samenuntersuchung ergaben für die beiden Versuchsgruppen

(2 b = 4 Bullen normale Fütterung + MTU und 4 b = 2 Bullen H-S-MTU-Fütterung) folgendes Bild (Tabelle 1 und 2):

Tabelle 1

Die Wirkung von Methylthiouracil auf die Spermatogenese  
beim Bullen

Durchschnittswerte aus 4 Ejakulaten

|                   | Woche           | Volumen<br>ml | Dichte<br>$10^6/\text{mm}^3$ | Vorwärts-<br>bewegung% | Lebende<br>% |
|-------------------|-----------------|---------------|------------------------------|------------------------|--------------|
| Vorperiode        | 1               | 2,9           | 1,00                         | 61                     | 70,1         |
|                   | 2               | 2,4           | 1,07                         | 61                     | 79,1         |
|                   | 3               | 2,6           | 1,14                         | 68                     | 70,2         |
|                   | 4               | 2,3           | 1,41                         | 72                     | 77,4         |
|                   | 5               | 2,2           | 1,42                         | 73,5                   | 81,0         |
|                   | 6 <sup>+</sup>  | 2,2           | 1,08                         | 71                     | 85,2         |
| MTU-<br>Fütterung | 7               | 3,7           | 0,92                         | 63                     | 72,7         |
|                   | 8               | 2,6           | 1,04                         | 65                     | 72,9         |
|                   | 9               | 2,3           | 1,20                         | 60                     | 70,8         |
|                   | 10              | 2,8           | 1,10                         | 42                     | 67,7         |
| Nachuntersuchung  | 11              | 2,8           | 1,07                         | 37,5                   | 73,4         |
|                   | 12              | 3,6           | 0,95                         | 51                     | 45,7         |
|                   | 13              | 3,9           | 0,96                         | 61                     | 73,6         |
|                   | 14 <sup>+</sup> | 2,1           | 1,20                         | 66                     | 80,9         |
|                   | 15              | 2,5           | 0,87                         | 56                     | 61,2         |
|                   | 16 <sup>+</sup> | 3,1           | 0,78                         | 73                     | 69,0         |
|                   | 17              | 3,6           | 0,84                         | 72                     | 75,5         |
|                   | 18              | 3,3           | 1,50                         | 66                     | 75,0         |
|                   | 19              | 3,6           | 1,06                         | 68                     | 75,0         |

+ = Durchschnittswerte aus 3 Ejakulaten

Tabelle 2:

Einfluß einer Fütterung von Harnstoff-Stroh mit MTU-Gaben  
auf das Samenbild

Durchschnittswerte aus 2 Ejakulaten

| Woche    | Vorwärts-<br>bewegliche<br>in % | Dichte<br>in mm | Volumen<br>in ml | Lebende<br>in % |
|----------|---------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| 1        | 67,5                            | 0,91            | 3                | 80,8            |
| 2        | 77,5                            | 1,14            | 3                | 67              |
| 3        | 72,5                            | 0,91            | 1,6              | 64,2            |
| 4        | 55                              | 1,39            | 2                | 53,7            |
| 5        | 40                              | 0,7             | 2                | 40              |
| 6        | 50                              | 1,09            | 2,2              | 63,4            |
| 7        | 62                              | 0,75            | 3,2              | 73,3            |
| 8        | 52                              | 1,24            | 1,8              | 55              |
| 9        | 55                              | 1,47            | 5,0              | 74              |
| 10 MTU-  | 50                              | 1,15            | 3,1              | 86,9            |
| 11 Fütt. | 55                              | 1,02            | 2,1              | 72              |
| 12       | 45                              | 1,32            | 2,3              | 49,8            |
| 13       | 47                              | 0,88            | 3,1              | 56              |
| 14       | 40                              | 0,72            | 5,0              | 62              |
| 15       | 57                              | 1,7             | 2,4              | 63              |
| 16       | 72                              | 0,9             | 5,0              | 64              |
| 17       | 37                              | 0,7             | 2,0              | 68              |
| 18       | 70                              | 0,92            | 5,5              | 58              |
| 19       | 62                              | 1,27            | 3,5              | 49              |
| 20       | 47                              | 0,49            | 3,1              | 48              |
| 21       | 50                              | 0,77            | 2,5              | 64              |
| 22       | 60                              | 0,88            | 2,5              | 53              |

Abb. 2:

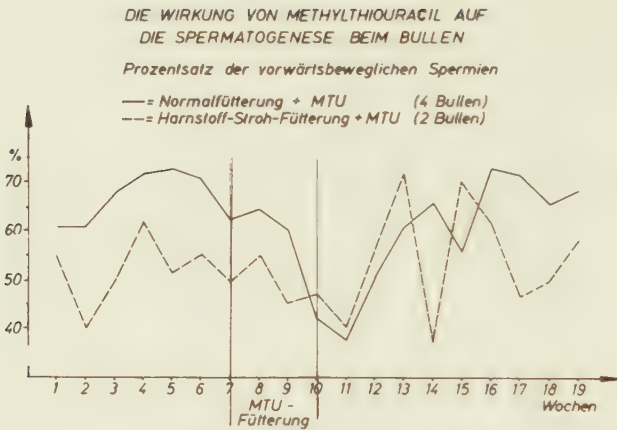


Abb. 3:

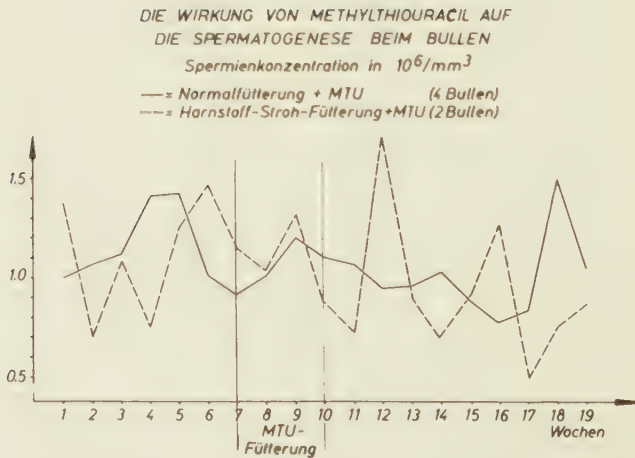
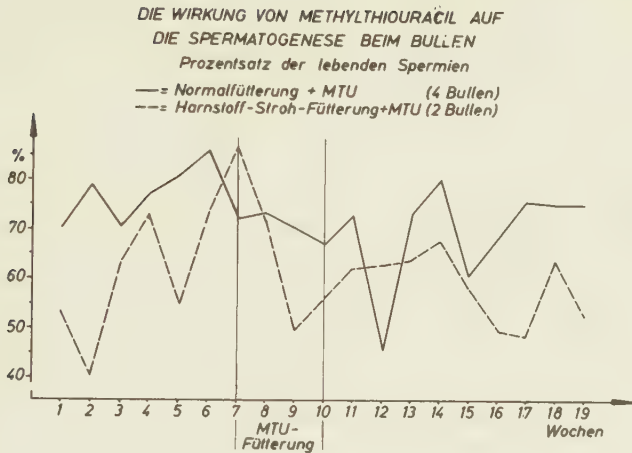


Abb. 4:



In Abbildung 2, 3 und 4 sind die Verlaufskurven für die Prozentsätze der vorwärtsbeweglichen Spermien, für die Dichte und für die Prozentsätze der lebenden Spermien der insgesamt 6 (4 MTU und 2 H-S-MTU) zur Spermagewinnung herangezogenen Bullen dargestellt.

Das Durchschnittsvolumen der Ejakulate in der Versuchsgruppe mit normaler Fütterung + MTU-Gaben war ziemlich konstant und lag mit 2,1 bis 3,9 ml im physiologischen Bereich. Der Prozentsatz der vorwärtsbeweglichen Spermien fiel in der fünften Woche nach Beginn der MTU-Fütterung auf 37,5 (niedrigster Wert), um dann wieder auf die Höhe von 68 % am Versuchsende anzusteigen. Der niedrigste Wert für den Prozentsatz der lebenden Spermien liegt mit 45,7 in der 6. Woche nach Beginn der MTU-Fütterung. Sowohl zeitlich als auch zahlenmäßig liegen die Minimalwerte für Vorwärtsbewegung und Anteil der lebenden Spermien also sehr dicht zusammen. Die Werte für die Dichte der Ejakulate lagen während der ganzen Versuchsdauer im physiologischen Bereich. Die geringste Dichte wurde mit  $0,87 \times 10^6/\text{mm}^3$  in der 9. Woche nach Beginn der MTU-Fütterung festgestellt. Die höchsten Zahlen an pathologischen Formen finden sich in der 2. und 9. Woche nach Beginn der MTU-Fütterung mit Werten von 11,05 % und 9,37 %. Für die beiden mit Harnstoff-Stroh-MTU gefütterten Bullen Nr. 571680 und 670590 liegen die Volumina der Ejakulate während der Versuchsdauer im Bereich von 1,6 bis 5,0 ml. Der niedrigste Prozent-

satz an vorwärtsbeweglichen Spermien findet sich mit 37% in der 8. Woche und für lebende Spermien mit 48% in der 11. Woche nach Beginn der MTU-Gaben. Die geringste Dichte wurde ebenfalls in der 11. Woche mit  $0,49 \times 10^6$  Spermien pro  $\text{mm}^3$  gemessen. Der höchste Prozentsatz an pathologischen Formen findet sich für diese beiden Bullen in der 5. Woche nach Beginn der MTU-Fütterung.

#### b) Histologische Präparate

Die fotografischen Aufnahmen der Hodenschnitte wurden gesichtet und die abgebildeten Kanälchenquerschnitte wie unter 2. b) beschrieben klassifiziert. Die technisch nicht auswertbaren Tubuli wurden gesondert erfaßt und lagen durchschnittlich bei einer Zahl von 10 pro Schnitt. Der prozentuale Anteil der Tubuli mit normalen bzw. gestörten (Spermatogenesehemmung, Desorganisation des Samenepithels oder Spermatogenese-Stop) Keimepithelzyklusphasen sowie die Absolutzahl der gezählten Tubulusquerschnitte bei den einzelnen Bullen bzw. Versuchsgruppen ist aus den Tabellen 3 - 11 ersichtlich. Die durchschnittlichen Prozentsätze der normalen Tubuli liegen für die Versuchsgruppen der mit MTU- und NTÖ behandelten Tiere und für die mit Hamstoff-Stroh-MTU gefütterten Bullen zwischen 89,9% und 97,3%. Die Kontrollgruppe wies 93,8% normale Tubuli auf (Tabellen 3 - 7). Die zur Samengewinnung herangezogenen Bullen wurden in die ihnen versuchsmäßig entsprechenden Tabellen eingeordnet. Die Werte dieser Bullen finden sich in Tabelle 4 (MTU) und 7 (H-S-MTU), wobei für diese Bullen mit etwa 99% die höchsten Werte von Kanälchen mit voll funktionierender Spermatogenese gefunden wurden. In den Versuchsgruppen der mit Androgen- und Oestrogen-Gaben behandelten Bullen liegen die Durchschnittswerte für normale Tubuli zwischen 73,1 und 86,3%. Bei den unbehandelten Kontrolltieren wurden 83,9% normale Tubuli festgestellt. Auch dieser Kontrollwert unterscheidet sich nicht von den Werten der übrigen behandelten Gruppen (Tabelle 8 bis 11).

Die Durchschnittswerte für die relative Häufigkeit der 8 Phasen des Keimepithelzyklus sind aus Tabelle 12 und 13 ersichtlich. Zwischen den einzelnen Versuchsgruppen ergaben sich dabei keine erheblichen Differenzen. Die Werte der zur Samengewinnung herangezogenen Tiere wurden in Tabelle 12 in die entsprechenden Gruppen als 2 b und 4 b eingegliedert.

Die durchschnittlichen Absolutzahlen der gestörten und normalen Tubuli für die einzelnen Versuchsgruppen verhalten sich zueinander wie folgt:

|                            |   |   |   |    |
|----------------------------|---|---|---|----|
| Gruppe 1 (Kontrolle)       | : | 1 | : | 15 |
| Gruppe 2 (MTU-Zufütterung) | : | 1 | : | 34 |
| Gruppe 3 a) 100 mg NTÖ     | : | 1 | : | 9  |
| b) 400 mg NTÖ              | : | 1 | : | 24 |
| Gruppe 4 (H-S-MTU)         | : | 1 | : | 17 |

Die Verhältniszahlen bei den mit Androgenen bzw. Oestrogenen behandelten Bullen waren höher und ergaben für die einzelnen Versuchsgruppen folgende Werte:

|                                 |   |   |   |   |
|---------------------------------|---|---|---|---|
| Kontrollen                      | : | 1 | : | 5 |
| 1 x 100 mg Oestradiolundezylat  | : | 1 | : | 3 |
| 1 x 1000 mg Oestradiolundezylat | : | 1 | : | 4 |
| 4 x 1000 mg Testosteronönanthat | : | 1 | : | 6 |

#### Statistische Auswertung

Die bei der histologischen Beurteilung ermittelten Unterschiede im Anteil der einzelnen Phasen des Keimepithelzyklus und der Spermatogenesestörungen wurden statistisch überprüft. Der  $X^2$ -Test konnte nicht angewendet werden, da sich die Streuung der Ergebnisse bei den Bullen innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen als nicht homogen erwies. Für die Varianzanalyse wurde die Winkeltransformation der Prozentzahlen gewählt. Zunächst wurde geprüft, ob sich der Anteil der Tubuli mit Störungen der Spermatogenese bei den Versuchsgruppen 1 (Kontrolle), 2a (MTU), 3a (100 mg NTÖ), 3b (400 mg NTÖ), 4a (H-S-MTU), 2b (MTU, Bullen zur Spermagewinnung) und 4b (H-S-MTU, Bullen für Spermagewinnung) signifikant unterscheidet. Bei einem F-Wert von 1,28 und FG 6/21 ist P weit größer als 0,05.

Eine Beeinflussung durch die Versuchsbedingungen, einschließlich des etwas höheren Alters bei den zur Spermagewinnung herangezogenen Bullen, war nicht nachweisbar. In analoger Weise wurden die Unterschiede bei den Versuchsgruppen 5 (Kontrollen der 2. Serie), 6 (100 mg Östradiolundezylat), 7 (1000 mg Östradiolundezylat) und 8 (4 x 1000 mg Testosteronönanthat) geprüft. Auch hier ergab sich bei einem F-Wert von 0,37 und FG 3/27 ein P-Wert von weit größer als 0,05. Damit ist zusammenfassend festzustellen, daß unter den hier vorliegenden Versuchsbedingungen keine statistisch signifikante Beeinflussung der Spermatogenese feststellbar war.

#### 4. Diskussion

In vorliegender Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluß verschiedene Wirkstoffe, die bei Tieren einen anabolen Effekt zeigen, auf die Spermatogenese beim Bullen haben. Bei den erwähnten Wirkstoffen handelt es sich um Methylthiouracil, Nortestosteronönanthrat, Östradiolundezylat und Testosteronönanthrat. Zur Prüfung wurden zwei Kriterien herangezogen: das Samenbild während und nach der MTU-Zufütterung und die durch Auswertung von Hodenschnitten gewonnenen Ergebnisse.

Zur Spermagewinnung (wöchentlich ein Ejakulat pro Tier) standen insgesamt 6 Bullen zur Verfügung und zwar 4 Bullen mit normaler Fütterung und täglicher MTU-Gabe von 5 g während 27 Tagen und 2 Bullen, die während der ganzen Versuchsdauer eine qualitativ minderwertige Fütterung von Harnstoff und Stroh erhielten. Während der Hauptmastperiode wurden auch an die beiden letztgenannten Bullen MTU-Gaben verabreicht. Die Dauer der Spermagewinnung und -untersuchung erstreckte sich 50 Tage über das Absetzen der MTU-Fütterung hinaus, um etwaige Störungen der Spermatogenese sicher im Samenbild in Erscheinung treten zu sehen (BERGHTOLD (8)). Beurteilt wurden Volumen, Dichte, Anteil an vorwärtsbeweglichen und lebenden Spermien der Ejakulate, sowie der Prozentsatz der pathologischen Formen.

Die Werte lagen während der ganzen Versuchsdauer einschließlich Voruntersuchung in Grenzen, die für Bullen dieser Altersklasse als physiologisch bezeichnet werden können. Eine leichte Depression des Samenbildes nach der MTU-Zufütterung zeigte sich in den Anteilen an vorwärtsbeweglichen und an lebenden Spermien, die 5 bzw. 6 Wochen nach Beginn der MTU-Gaben Minimalwerte von 37,5 bzw. 45,7% erreichten. Bei den beiden Bullen mit Harnstoff-Stroh-Fütterungsgrundlage finden sich die Minima in der 8. (37% vorwärtsbewegliche Spermien) und 11. Woche (48% lebende Spermien) nach Beginn der Zufütterung. Die Werte für vorwärtsbewegliche und lebende Spermien stiegen rasch wieder an und lagen am Ende der Untersuchungszeit (13 Wochen nach Beginn der MTU-Fütterung) wieder im gleichen Bereich wie während der Voruntersuchung. Eine qualitativ minderwertige Fütterung auf Harnstoff-Stroh-Grundlage blieb im Vergleich zu den normal gefütterten Bullen ohne Einfluß auf die Spermatogenese.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse muß beachtet werden, daß absolute Kontrollwerte während der eigentlichen Versuchsdauer fehlen; als Vergleich dienten die Spermawerte derselben Bullen während der sechswöchigen Vorperiode ohne Zufütterung von MTU. Auch treten mehr oder minder starke Schwankungen im Samenbild bei Jungbullen ohne (bekannte) äußere Einwirkungen auf. Eine geringgradige Beeinflussung des Samenbildes in negativer Richtung durch

die MTU-Zufütterung scheint sich abzuzeichnen, sie kann aber nicht als bewiesen angesehen werden.

In den Schnitten aus den Hoden der nach Versuchsende geschlachteten Bullen wurde der Anteil der Tubuli mit gestörten Zyklusphasen (Spermatogenesehemmung, Desorganisation des Samenepithels oder Spermatogenese-Stop) gezählt. Dabei ergaben sich weder zwischen Kontrollgruppe und Versuchsgruppen noch den Versuchsgruppen unter sich erhebliche Unterschiede. Ebenso wenig zeigten die Hodenschnitte der Bullengruppe mit Östradiolundezylat- bzw. Testosteronönanthatgaben in unterschiedlicher Dosierung deutlich differierende Werte, wenn auch der Anteil der gestörten Tubuli - wohl bedingt durch das niedrigere Alter dieser Bullen (siehe auch ABDEL-RAOUF (1968) - höher lag als bei den anderen Versuchstieren.

Alle bei diesen Untersuchungen ermittelten Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Aus diesen Ergebnissen darf geschlossen werden, daß die untersuchten, ihres anabolen Effektes wegen in der Rindermast experimentell überprüften Präparate unter den für diese Arbeit geltenden Bedingungen (Dauer der Einwirkung, Dosierung, Alter der Versuchstiere) keinen wesentlichen Einfluß auf die Spermatogenese haben. Es muß aber in Betracht gezogen werden, daß das vorhandene Material aus relativ jungen Bullen bestand und die Zeitdauer der Wirkstoffverabreichung verhältnismäßig kurz war.

Ein gewisser Prozentsatz von gestörten Tubuli ohne normale (bzw. klassifizierbare) Zyklusphase findet sich stets auch im Hoden normal zeugungsfähiger Tiere und kann nicht unbedingt als Ausdruck eines krankhaften Vorgangs im Hodengewebe gewertet werden (LÖLINGER (35) ).

### Zusammenfassung

Der Einfluß von Methylthiouracil, Nortestosteronönanthrat, Testosteronönanthrat und Östradiolundezylat sowie einer Harnstoff-Stroh-Futtergrundlage mit Methylthiouracil-Gaben auf die Spermatogenese bei Bullen wurde durch histologische Untersuchung von Hodenpräparaten überprüft. Ferner wurde der Einfluß von Methylthiouracil auf das Samenbild durch Untersuchung von Ejakulaten überprüft.

Die Zufütterung von täglich 5 g Methylthiouracil zur Normalration über eine Zeit von 27 Tagen (4 Bullen) bzw. zu einer Harnstoff-Stroh-Futtergrundlage (2 Bullen) ergab eine geringgradige, reversible Verschlechterung des Samenbildes, was durch ein Absinken der Prozentsätze der vorwärtsbeweglichen Spermien und der lebenden Spermien zum Ausdruck kam. Die Werte für Dichte, Volumen und pathologische Formen lagen während der ganzen Versuchsdauer im physiologischen Bereich. Die Libido blieb unbeeinflusst. Die Samengewinnung erstreckte sich 9 Wochen über das Absetzen der Methylthiouracilfütterung hinaus bis zur Schlachtung der Tiere.

In der histologischen Auswertung der Hodenpräparate wurde der Anteil derjenigen Tubuli festgestellt, die keine normale Phase des Keimepithelzyklus erkennen ließen. Diese Untersuchungen ergaben, daß durch Zufütterung von Methylthiouracil (6 Bullen) sowie durch eine Fütterung von Harnstoff-Stroh mit Methylthiouracil-Gaben (6 Bullen) keine deutliche Beeinflussung der Spermatogenese in negativer Richtung bedingt wurde.

Auch die durch subcutane Applikation mit Nortestosteronönanthrat behandelten Tiere (6 Bullen je 100 mg, 6 Bullen je 400 mg) zeigten keine erhöhte Zahl von Tubuli mit gestörter Spermatogenese. Die Schlachtung dieser Tiere erfolgte 8 Wochen nach der Verabreichung des Präparates.

Ferner wurden nach derselben Methode Hodenpräparate von 32 Bullen nach intramuskulärer Verabreichung von Testosteronönanthrat und Östradiolundezylat untersucht. Östradiolundezylat wurde einmalig 23 Wochen vor der Schlachtung verabreicht, Testosteronönanthrat wurde viermal im Abstand von 4 Wochen in Dosen von je 1000 mg verabreicht. Diese 32 Tiere waren in folgende Versuchsgruppen aufgeteilt:

- 8 Bullen je 4 x 1000 mg Testosteronönanthrat
- 8 Bullen je 100 mg Östradiolundezylat
- 8 Bullen je 1000 mg Östradiolundezylat
- 8 Bullen Kontrolle.

Eine Beeinflussung der Spermatogenese war nicht nachweisbar.

Die Prozentsätze der Tubuli mit ungestörter Spermatogenese lagen zwischen 73,1% und 99%. Die Auswertung der Ergebnisse mittels der Varianzanalyse ergab, daß die beobachteten Unterschiede statistisch nicht signifikant waren.

Durch die Spermauntersuchung und die histologische Auswertung von Hodenpräparaten konnte kein hemmender Einfluß auf die Spermatogenese durch die untersuchten Wirkstoffe (Methylthiouracil, Nortestosteronönanthat, Testosteronönanthat, Östradiolundezylat) bei diesen relativ jungen Bullen nachgewiesen werden.

### Summary

The influence of various doses of Methylthiouracil, Nortestosteronönanthat, Testosteronönanthat, Östradiolundezylat and of urea upon the spermatogenesis of bulls was studied by histological examination of the testes or by the evaluation of the semen quality.

Daily rations of 5 g Methylthiouracil to the normal food (4 bulls) or to a diet of urea-straw (2 bulls) over a period of 27 days lead to a slight, temporary deterioration of the semen quality. Percentage of living spermatozoa and motility rates were reduced. The other semen characteristics varied within physiological limits. The semen evaluation was prolonged for 3 weeks after the discontinuation of the treatment.

The histological examination of the testes of bulls, which received oral doses of Methylthiouracil (6 bulls), Methylthiouracil plus urea-straw (6 bulls) or subcutaneous injections of 100 mg Nortestosteronönanthat (6 bulls) or 400 mg Nortestosteronönanthat gave no indication that any of these substances had a negative effect on the spermatogenesis, judged by counting the frequencies of the various stages of the cycle of the seminiferous epithelium. Groups of 8 bulls, which received intramuscular injections of either 4 x 1000 mg Testosteronönanthat, 100 mg Östradiolundezylat or 1000 mg Östradiolundezylat showed no differences in the seminiferous epithelium as compared to 8 untreated control bulls.

The percentage of tubuli with normal cellular arrangements varied between 73,1 and 99,0%. The observed differences tested by analysis of variance, were statistically not significant.

## L i t e r a t u r

1. Abdel-Raouf, M.: The postnatal development of the reproductive organs in bulls with special reference to puberty. *Acta Endocrin.* 49 Suppl. Vol XXXIV Periodica Copenhagen, 161. 1960
2. Abderhalden, R.: Die Hormone  
Verlag Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952
3. Aman, R.P.: Reproductive physiology of the male bovine.  
The Pennsylvania State University Ph. D. 1961
4. Anderson, J.: The thyroid gland of cattle in Kenya.  
III. Int. Congr. Anim. Reprod. Sect. A. 88, 1956
5. Bär, F.: Tierarzneimittel und Aufzuchtmitel in der landwirtschaftlichen Praxis.  
*Medizin und Ernährung* 4, 98. 1963
6. de la Balze, F.A.: Effects of oestrogens on the adult human testes with special reference to the germinal epithelium.  
*Fert. Abstr.* 2, 1, 19 (1963)
7. Beeson, W.M., Andrews, F.N., Martin, S. and Perry, T.W.: The effects of oral estrogens and androgens singly and in combination on yearling steers.  
*J. Anim. Sci.* 15, 683. 1956
8. Berchtold, M.: Spermiogenese. Aus Schaetz, F.: Die künstliche Besamung bei den Haussäugetieren.  
Verlag Gustav Fischer, Jena 1963
9. Boguth, W.: Über die Eignung von Färbemethoden zur Bestimmung toter Spermien.  
*Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 58, Beil. Fortpfl. Zuchthyg. und Haustierbesamung 1, 20, 1951
10. Bonadonna, T.: The identification of living and dead spermatozoa by the blue coloration of bromphenol and nigrosin.  
*Rec. Med. Vet.* 130, 5. 1954
11. Clermont, Y. and Leblond, C.P.: Renewal of spermatogonia in the rat.  
*Am. J. Anat.* 93, 475. 1953

12. Cole, H.H. and Cupps, P.T.: Reproduction in Domestic Animals.  
Vol. II. Academic Press, New York and London,  
1959
13. Cupps, P.T., Laben, R.C. and Rahlmann, D.T.:  
Effects of estradiol benzoate injections on the  
characteristics of bovine semen.  
J. Dairy Sci. 43, 1135. 1960
14. Eger, W.: Über Hodenveränderungen bei weißen Ratten  
nach chronischer Jodvergiftung.  
Frankfurt. Zschr. Path. 52, 355. 1938.  
Zit. nach Schuermann, H. und Doepfmer, R.:  
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten,  
Verlag Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960
15. Fox, B.W., Jackson, H., Craig, A.W. and Glover, T.D.:  
Effects of alkylating agents on spermatogenesis  
in the rabbit.  
J. Reprod. Fert. 5, 13. 1963.
16. Fujii, T., Marita, Y. and Koyama, R.: Effects of some anabolic  
steroids on growth in male and female rats.  
Fertility Abstr. 2, 5. 1963
17. Gassner, F.X.: Reproduction problems in bulls.  
Reproduction and Infertility, Centennial Sympos.  
Michigan State University 87. 1955.
18. Götze, R.: Besamung und Unfruchtbarkeit der Haussäugetiere.  
Verlag Schaper, Hannover 1949
19. Heilmeyer, L.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie.  
Verlag Fischer, Stuttgart 1955
20. Hett, J. und Maak, H.: Benzol und Keimdrüsen.  
Klin. Wschr. II, 1376. 1938
21. Hohlweg, W. und Daume, E.: Über die Wirkung intracerebral verab-  
reichten Dienoestroldiacetats bei Ratten.  
Endokrinologie 38, 46. 1959.
22. Jackson, H., Partington, J. and Fox, B.W.: Effect of Busulphan  
on the spermatogenic cell population of the rat  
testis.  
Nature 194, 1184. 1962

23. Jaggard, J. and Bradbury, J. T.: Local and systemic effects of intratesticular Testosterone and Estradiol pellets in immature rats.  
Endocrinology 68, 759. 1961
24. Jöchle, W.: Biologie und Biochemie der Fortpflanzung und ihre Beeinflussung.  
Angewandte Chemie 74, 672. 1962
25. Kaufmann, E.: Lehrbuch der spez. pathologischen Anatomie. Geschlechtsorgane. II. Band, 1. Lieferung 1957. Keine weiteren Angaben.
26. König, H.: Zur Pathologie des Bullenhodens.  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 66, 65. 1959
27. Kolb, E.: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere.  
Verlag Gustav Fischer, Jena 1962
28. Kronthaler, O.: Karyometrische Untersuchungen über den Einfluß einiger Wirkstoffe auf die Interstitialzellen von Gonaden.  
Dissertation München 1960
29. Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion  
Verlag Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957
30. Lagerlöf, N.: Morphologische Untersuchungen über Veränderungen im Sperma und in den Hoden bei Bullen mit verminderter oder aufgehobener Fertilität.  
Acta pathol. microbiol. Skand., Suppl. XIX, 133.
31. Laing, J.A.: Fertility and infertility in domestic animals.  
Bailliere, Tindall and Cox, London 1955
32. Leidl, W.: Steuerung der männlichen Sexualfunktion.  
Aus Schaetz, F.: Die künstliche Besamung bei den Haussäugetieren.  
Verlag Gustav Fischer, Jena 1963
33. Leidl, W.: Persönliche Mitteilung 1964
34. Lloyd, C.W.: Endocrinology of Reproduction.  
Academic Press INC., New York and London 1959

35. Löliger, H.C.: Über die Keimepithelatrophie bei männlichen Wiederkäuern.  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 68, 517. 1961
36. Möllendorf, W.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. 7. Band, 2. Teil: Männliche Genitalorgane. Verlag Julius Springer, Berlin 1930
37. Moule, G.R. and Mattner, P.E.: Seminal degeneration induced in merino rams by administration of Stilboestrol-dipropionate.  
Nature 192, 364. 1961
38. Nelson, W.O.: Evaluation of testicular function, reproduction and infertility.  
Centennial Sympos. Michigan State University 1955
39. Nelson, W.O.: Status of research on the physiologic control of fertility.  
Fertility and Sterility 12, 109. 1961
40. Oglivie, M.L., Faltin, E.C., Hauser, E.R., Bray, R.W. and Hockstra, W.G.: Effects of Stilbestrol in altering carcass composition and feed lot performance of beef steers.  
J. Anim. Sci. 19, 1000. 1960
41. Ortavant, R.: Spermatogenesis and morphology of spermatozoon.  
In Cole, H.H. and Cupps, P.T.: Reproduction in Domestic Animals, Vol. II. Academic Press, New York and London 1959
42. Parkes, A.S.: Biological control of conception.  
J. Reprod. Fert. 3, 159. 1962
43. Perry, E.J.: The artificial insemination of farm animals.  
Rutgers Univers. Press 1960
44. Pots, P.: Auslösung und Unterdrückung einer Ovulation mit Steroidhormonen.  
Proc. III<sup>rd</sup> World Congr. Fert. Ster. 396.  
Amsterdam 1961
45. Romeis, B.: Mikroskopische Technik.  
Verlag Leibnitz, München 1948

46. Ronneberger, H.: Behandlungsversuche mit cytoplasmatischen Substanzen bei Azoospermie der Zuchtbullen. Dissertation München 1961
47. Roosen-Runge, E.C. and Giesel, L.C.: Quantitative studie on spermatogenesis in the albino rat. II. The duration of spermatogenesis and some effects of colchicine. Am. J. Anat. 88, 163. 1951
48. Salisbury, G.W. and Van Demark, N.L.: Physiology of reproduction and artificial insemination of cattle. Freeman and Company, San Francisco and London 1961
49. Scheunert, A. und Trautmann, A.: Lehrbuch der Veterinär-Physiologie. Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg, 4. Auflage 1957
50. Schinz, H.R. und Slotopolsky, B.: Experimentelle und histologische Untersuchungen am Hoden. Dtsch. Zschr. Chir. 188, 77. 1924
51. Schuermann, H. und Doepfmer, R.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Verlag Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960
52. Schulte, F. und Ehrlich, J.: Impotentia generandi eines Jungbullen infolge von Akrosomendefekt der Samenzellen. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 61, Beil. Fortpfl., Zuchthyg. und Haustierbesamung 4, 90. 1954
53. Segal, S.J. and Nelson, W.C.: Development aspects of human hermaphroditism: The significance of sex chromatin patterns. J. clin. Endocrin. 17, 670. 1957  
Zit. nach Schuermann, H. und Doepfmer, R.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Verlag Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg. 1960
54. Swanson, E.W. and Boatmann, J.: The effect of Thiourazil-feeding upon the seminal characteristics of dairy bulls. J. Dairy Sci. 36, 246. 1953. Ref. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 61, Beil. Fortpfl. Zuchthyg. und Haustierbesamung 4, 154. 1954

55. Tonutti, E., Weller, O., Schuchardt, E. und Heinke, E.:  
Die männliche Keimdrüse.  
Verlag Georg Thieme Stuttgart. 1960
56. Trendelenburg, P.: Die Hormone I.  
Verlag Julius Springer, Berlin 1929
57. Ullner, W. und Wollrab, J.: Störungen der Spermiogenese.  
In Schaetz, F.: Die künstliche Besamung bei  
den Haussäugetieren.  
Verlag Gustav Fischer, Jena. 1963
58. Vasterling, H.W.: Praktische Spermatologie.  
Verlag Georg Thieme, Stuttgart. 1960
59. Velardo, J.T.: Endocrinology of reproduction.  
Oxford University Press, New York 1958
60. Wagner, R.: Probleme und Beispiele biologischer Regelung.  
Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1957
61. Wallentine, M.V., Drain, J.J., Wellington, G.H. and  
Miller, J.I.: Some effects on beef carcasses from feeding  
Stilbestrol. J. Anim. Sci. 20, 794. 1961
62. Wenner, R.: Grundriß der gynäkologischen Endokrinologie.  
Verlag Benno Schwabe, Basel. 1952
63. Young, D.: The effect of Thyroid and related substances on  
spermatogenesis. Proc. III<sup>rd</sup>  
World Congr. Fert. Ster. 426.  
Amsterdam 1961

Tabellen 3 bis 11:

Prozentualer Anteil der normalen und gestörten Tubuli in den Hodenschnitten

Tabelle 3. Gruppe 1 (Kontrollen)

| Bulle Nr.    | Zahl d. auswertb. Tub. | normale Phasen% | gestörte Tubuli % | Zahl d. nicht auswertb. Tub. |
|--------------|------------------------|-----------------|-------------------|------------------------------|
| 58873        | 317                    | 95,9            | 4,1               | 16                           |
| 21356        | 193                    | 100,0           | 0,0               | 14                           |
| 83247        | 359                    | 85,5            | 14,5              | 13                           |
| 249108       | 276                    | 97,8            | 2,2               | 16                           |
| Durchschnitt | 286                    | 93,8            | 6,2               | 15                           |

Tabelle 4. Gruppe 2a (Normalfütterung mit MTU-Gaben)

| Bulle Nr.    | Zahl d. auswertb. Tub. | normale Phasen% | gestörte Tubuli % | Zahl d. nicht auswertb. Tub. |
|--------------|------------------------|-----------------|-------------------|------------------------------|
| 767678       | 248                    | 98,4            | 1,6               | 4                            |
| 273144       | 358                    | 94,1            | 5,9               | 8                            |
| 859          | 296                    | 99,3            | 0,7               | 6                            |
| 920271       | 261                    | 98,4            | 1,8               | 15                           |
| Durchschnitt | 290                    | 97,3            | 2,7               | 11                           |

Gruppe 2b (Fütterung wie 2 a, zur Spermagewinnung herangezogen)

|              |     |       |      |   |
|--------------|-----|-------|------|---|
| 273143       | 224 | 100,0 | 0,0  | 1 |
| 876          | 236 | 99,5  | 0,5  | 1 |
| Durchschnitt | 230 | 99,7  | 0,25 | 1 |

Tabelle 5. Gruppe 3 (einmalige Dosis von 100 mg NTÖ)

| Bulle Nr.    | Zahl d. auswertbaren Tub. | normale Phasen % | gestörte Tubuli % | Zahl d. nicht auswertb. Tub. |
|--------------|---------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|
| 527691       | 267                       | 99,2             | 0,8               | 4                            |
| 558934       | 209                       | 71,7             | 28,3              | 3                            |
| 833671       | 221                       | 90,9             | 9,1               | 12                           |
| 875          | 281                       | 92,5             | 7,5               | 9                            |
| 880          | 303                       | 90,7             | 9,3               | 19                           |
| 29822        | 248                       | 90,0             | 10,0              | 13                           |
| Durchschnitt | 255                       | 89,9             | 10,1              | 10                           |

Tabelle 6. Gruppe 3 (einmalige Dosis von 400 mg NTÖ)

| Bulle Nr.    | Zahl d. auswertbaren Tub. | normale Phasen % | gestörte Tubuli % | Zahl d. nicht auswertb. Tub. |
|--------------|---------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|
| 670927       | 217                       | 92,1             | 7,9               | 4                            |
| 872          | 249                       | 99,2             | 0,8               | 10                           |
| 21318        | 210                       | 99,5             | 0,5               | 14                           |
| 874          | 219                       | 100,0            | 0,0               | 13                           |
| 851          | 214                       | 87,0             | 13,0              | 20                           |
| 83243        | 255                       | 95,7             | 4,3               | 18                           |
| Durchschnitt | 227                       | 96,0             | 4,0               | 13                           |

Tabelle 7. Gruppe 4 a (Fütterung mit Harnstoff-Stroh + MTU-Gabe)

| Bulle Nr.    | Zahl d. auswertb. Tub. | normale Phasen % | gestörte Tubuli % | Zahl d. nicht auswertb. Tub. |
|--------------|------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|
| 112076       | 216                    | 99,6             | 0,4               | 1                            |
| 83245        | 246                    | 100,0            | 0,0               | 3                            |
| 211715       | 219                    | 98,1             | 1,9               | 17                           |
| 394550       | 202                    | 77,7             | 22,3              | 21                           |
| Durchschnitt | 220                    | 94,4             | 5,6               | 10                           |

Gruppe 4 b (Fütterung wie 4 a, zur Spermagewinnung herangezogen)

|              |     |      |      |    |
|--------------|-----|------|------|----|
| 571680       | 214 | 97,6 | 2,4' | 16 |
| 670590       | 226 | 98,6 | 1,4  | 15 |
| Durchschnitt | 220 | 98,1 | 1,9  | 15 |

Tabelle 8. Gruppe 5 (Kontrolle zu den androgen- und oestrogenbehandelten Bullen)

| Bulle Nr.    | Zahl d. auswertb. Tub. | normale Phasen % | gestörte Tubuli % | Zahl d. nicht auswertb. Tub. |
|--------------|------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|
| 26           | 110                    | 72,7             | 27,3              | 5                            |
| 23           | 248                    | 73,0             | 27,0              | 6                            |
| 40           | 191                    | 59,1             | 40,9              | 12                           |
| 4            | 209                    | 90,9             | 9,1               | 17                           |
| 9            | 111                    | 97,3             | 2,7               | 8                            |
| 33           | 188                    | 92,5             | 7,5               | 6                            |
| 2            | 191                    | 97,3             | 2,7               | 9                            |
| 35           | 48                     | 91,7             | 8,3               | 5                            |
| Durchschnitt | 162                    | 83,9             | 16,1              | 10                           |

Tabelle 9. Gruppe 6. 1 x 100 mg Oestradiolundezylat.

| Bulle Nr.    | Zahl d. auswertb. Tub. | normale Phasen % | gestörte Tubuli % | Zahl d. nicht auswertb. Tub. |
|--------------|------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|
| 21           | 386                    | 81,6             | 18,4              | 9                            |
| 5            | 279                    | 0,4              | 99,6              | 3                            |
| 39           | 223                    | 79,3             | 20,7              | 13                           |
| 10           | 175                    | 96,0             | 4,0               | 8                            |
| 11           | 211                    | 94,3             | 5,7               | 9                            |
| 14           | 175                    | 100,0            | 0,0               | 11                           |
| 29           | 274                    | 85,5             | 14,5              | 10                           |
| Durchschnitt | 246                    | 73,1             | 26,9              | 9                            |

Tabelle 10. Gruppe 7. 1000 mg Oestradiolundezylat

| Bulle Nr.    | Zahl d. auswertb. Tub. | normale Phasen % | gestörte Tubuli % | Zahl d. nicht auswertb. Tub. |
|--------------|------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|
| 25           | 254                    | 83,8             | 16,2              | 9                            |
| 6            | 225                    | 89,3             | 10,7              | 13                           |
| 24           | 282                    | 54,2             | 45,8              | 14                           |
| 36           | 299                    | 89,9             | 10,1              | 22                           |
| 27           | 213                    | 84,0             | 16,0              | 5                            |
| 37           | 192                    | 92,1             | 7,9               | 7                            |
| 28           | 37                     | 94,6             | 5,4               | 1                            |
| 38           | 142                    | 60,0             | 40,0              | 12                           |
| Durchschnitt | 205                    | 79,6             | 20,4              | 10                           |

Tabelle 11. Gruppe 8. 4 x 1000 mg Testosteronönanthat

| Bulle Nr.    | Zahl d. auswertb. Tub. | normale Phasen % | gestörte Tubuli % | Zahl d. nicht auswertb. Tub. |
|--------------|------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|
| 1            | 237                    | 62,0             | 38,0              | 6                            |
| 3            | 177                    | 89,8             | 10,2              | 12                           |
| 17           | 180                    | 81,1             | 18,9              | 13                           |
| 22           | 230                    | 80,8             | 19,2              | 15                           |
| 7            | 164                    | 98,1             | 1,9               | 8                            |
| 20           | 150                    | 95,3             | 4,7               | 5                            |
| 8            | 171                    | 94,1             | 5,9               | 21                           |
| 19           | 159                    | 96,8             | 3,2               | 7                            |
| Durchschnitt | 182                    | 86,3             | 13,7              | 11                           |

Tabelle 12. Relative Häufigkeit der Keimepithelzyklusphasen in %

|                          | Zahl d. ausgew. Tubuli | Phas. 1 | 2   | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8   |
|--------------------------|------------------------|---------|-----|------|------|------|------|------|-----|
| Gruppe 1<br>Kontroll     | 1074                   | 8,4     | 8,6 | 12,3 | 27,4 | 10,5 | 11,9 | 16,8 | 9,3 |
| Gruppe 2 a<br>MTU        | 1132                   | 8,3     | 8,8 | 12,9 | 28,1 | 8,3  | 6,1  | 19,8 | 8,8 |
| Gruppe 2 b<br>Sperma     | 459                    | 6,5     | 8,4 | 13,2 | 33,9 | 4,5  | 5,6  | 16,5 | 8,7 |
| Gruppe 3 a<br>100 mg NTÖ | 1374                   | 6,7     | 5,4 | 11,9 | 36,8 | 8,5  | 6,8  | 16,8 | 6,7 |
| Gruppe 3 b<br>400 mg NTÖ | 1309                   | 6,6     | 7,0 | 13,6 | 32,5 | 7,1  | 6,4  | 16,4 | 7,3 |
| Gruppe 4 a<br>H-S-MTU    | 833                    | 8,7     | 6,8 | 13,2 | 33,2 | 10,3 | 8,4  | 15,7 | 3,7 |
| Gruppe 4 b<br>Sperma     | 432                    | 8,1     | 4,4 | 9,5  | 36,5 | 6,9  | 8,8  | 19,5 | 6,5 |

Die Gruppen 2 b und 4 b wurden von den zur Spermagewinnung herangezogenen Tieren gebildet.

Tabelle 13. Relative Häufigkeit der Keimepithelphasen in ‰ bei den  
mit Oestrogenen bzw. Androgenen behandelten Bullen

|                                         | Zahl d. aus-<br>gew. Tubuli | Phase 1 | 2   | 3    | 4    | 5   | 6   | 7    | 8   |
|-----------------------------------------|-----------------------------|---------|-----|------|------|-----|-----|------|-----|
| Kontrollen                              | 1096                        | 7,3     | 9,9 | 13,2 | 30,6 | 8,5 | 5,9 | 18,3 | 4,6 |
| 1 x 100 mg<br>Oestradiol-<br>undezylat  | 1261                        | 11,6    | 4,2 | 11,1 | 34,6 | 9,1 | 4,7 | 20,2 | 6,5 |
| 1 x 1000 mg<br>Oestradiol-<br>undezylat | 1310                        | 8,2     | 9,0 | 13,3 | 32,4 | 5,9 | 6,2 | 20,8 | 5,5 |
| 4 x 1000 mg<br>Testosteron-<br>önanthat | 1267                        | 9,5     | 5,5 | 9,8  | 35,5 | 8,3 | 6,8 | 20,4 | 6,7 |

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor  
Dr. W. Leidl und Herrn Privatdozenten  
Dr. H. Karg herzlichst für die Überlassung  
der Arbeit und für den stets gewährten Rat und  
die mir zuteil gewordene Unterstützung bei der  
Anfertigung dieser Arbeit danken.

Besonderer Dank gilt meinem hochverehrten  
Lehrer Herrn Professor Dr. W. Baier, in des-  
sen Klinik ich die vorliegende Arbeit fertigstel-  
len durfte.

## L e b e n s l a u f

Am 11. Mai 1934 wurde ich, Günter Oskar Höflinger, als Sohn des Kaufmanns Ernst Höflinger und seiner Frau Maria Höflinger, geborene Lohmüller, in Nürnberg geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1940 bis 1945 in Nürnberg, Weissenburg und Hagenhausen.

Im Herbst 1945 trat ich in die Wölckernoberrealschule in Nürnberg ein. Die Reifeprüfung legte ich im Juli 1955 an der Dürer-Oberrealschule in Nürnberg ab.

Nach einer halbjährigen Tätigkeit als Praktikant des Maschinenbaues bei den Siemens-Schuckert-Werken in Nürnberg und einer halbjährigen Tätigkeit als Werkstudent begann ich im Wintersemester 1956/57 das tierärztliche Studium in München, wo ich im September 1961 auch das tierärztliche Staatsexamen ablegte.

Von November 1961 bis August 1962 war ich in Borken/Westf. bei Herrn Dr. J. Geuking als Praktikant und Assistent tätig.

Seit Oktober 1962 arbeite ich als Assistent an der gynäkologischen und ambulatorischen Tierklinik der Universität München.



